

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Untersuchungen zur Ausscheidung von
Benzoessäure und Hippursäure
im menschlichen Urin nach Einnahme von
Bromdiaethylacetylcarbamid

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Axel Beierlein
aus Prag



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor : Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Untersuchungen zur Ausscheidung von
Benzoessäure und Hippursäure
im menschlichen Urin nach Einnahme von
Bromdiaethylacetylcarbamid

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Axel Beierlein
aus Prag

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Coreferent: Prof. Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.72

Meinen Eltern gewidmet

Disposition

	Seite
1. Einleitung	5
2. Problemstellung	6
3. Hauptteil	7
3.1 Erster Teil:	7
Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure	
3.1.1 Komponenten	7
3.1.1.1 Glykokoll	7
3.1.1.2 Benzoesäure	8
3.1.2 Kopplung von Glycin und Benzoesäure	9
3.1.3 Syntheseort	9
3.1.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure	10
3.1.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid	11
3.1.6 Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen	13
3.1.7 Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen	14
3.2 Zweiter Teil:	17
3.2.1 Vorbereitungen der Versuche	17
3.2.1.1 Auswahl der Versuchsperson	17
3.2.1.2 Versuchstechnik	17
3.2.1.3 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure	19

	Seite
3.2.1.4	Wiederfindungsversuche mit Hippursäure 22
3.2.1.5	Wahl des Pharmakon 22
3.2.2	Durchführung der Versuche 23
3.2.2.1	Leerversuch 23
3.2.2.2	Diätversuch 24
3.2.2.3	Adalinversuch 24
3.3	Dritter Teil:
	Tabellarischer und graphischer Anhang 25
4.	Diskussion 52
5.	Zusammenfassung 58
6.	Literaturverzeichnis 59

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren-1829-gelang es LIEBIG zum ersten Male,Hippursäure aus dem Pferdeharn zu gewinnen.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte URE schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung:Ein Kopplungsprodukt,vom Körper synthetisiert aus Benzoessäure und Glycin,mit Entgiftungsfunktion.

Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen am Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen.Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle physiologische Einflußgrößen auf die Ausscheidung werden diskutiert.In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß endogener und exogener Faktoren auf die Hippursäureausscheidung,wie beispielsweise Pharmaka,in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen-selbst wenn man sich auf Versuche beim Menschen beschränkt-eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor.In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäure ein Bild, das aber noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung beim Menschen über einen Zeitraum von 13 Tagen zu bestimmen. Gleichzeitig wurde jede Urinprobe auf freie Benzoessäure untersucht.

In einer zweiten Untersuchung, die sich über einen Zeitraum von 15 Tagen erstreckte, wurde versucht exogene Faktoren, die für eine vermehrte Hippursäureausscheidung in Betracht kommen, soweit irgend möglich auszuschalten. Das Ziel war ein möglichst konstanter Hippursäurespiegel. Auch bei dieser Untersuchung wurde geprüft, ob freie Benzoesäure vorhanden war.

In der dritten Untersuchung schließlich (Zeitraum 8 Tage), in der die gleichen Bedingungen wie in der zweiten Untersuchung herrschten, sollte der Einfluß eines Pharmakons (in diesem Falle Adalin^R) auf die Ausscheidung der Hippursäure ermittelt werden. Ferner sollte geprüft werden, ob nach Adalinaufnahme vermehrt Benzoessäure im Harn zu finden ist.

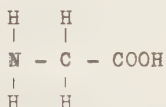
3. Hauptteil

3.1. Erster Teil

Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

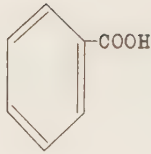
3.1.1 Die Komponenten

3.1.1.1 Glykokoll (Glycin)



Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch hydrolytische Freisetzung aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE 1953, LOWE and WILLIAMS 1965 by, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1967, GARFINKEL und LAJTHA 1963). Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren wie Serin und Threonin angenommen (WEBB und Mitarbeiter 1966, STROHMEYER und KLINGMÜLLER 1964/1966). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur begrenzte Glykokoll-Mengen bereitstellen kann (im Mittel 2 mM/Std. und 100 g Körpergewicht) ist der Glykokollvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960). Die Glykokoll-Konzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

3.1.1.2 Benzoessäure

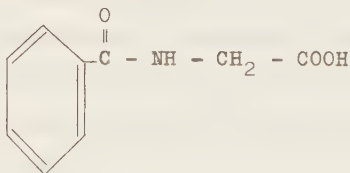


Durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung gelangt Benzoessäure wahrscheinlich über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Außerdem wird sie durch Speisen, die mit Benzoessäure oder Parahydroxybenzoessäure konserviert sind, aufgenommen (DERACHE et GOURDON 1963, VAN SUMERE 1969, MÖLLER 1961). Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweißstoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoessäure (VOLLGRAFF 1967, LANG 1960, BERNHARD und Mitarbeiter 1955). In höheren Dosen ist Benzoessäure toxisch, sie wird nicht gespeichert (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (VOGEL und Mitarbeiter 1966, SCHANKER und Mitarbeiter 1958), eliminiert durch Konjugation mit Glykokoll und so entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: Sie liegen im Bereich von 5,7g bis 33g Benzoessäure (STRUWE 1953).

3.1.2 Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Ergebnis der Kopplung von Glycin und Benzoesäure ist eine säureamidartige Verbindung - die Hippursäure.



Es handelt sich dabei um einen O₂-verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Die dafür benötigte Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert, bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt und kann so auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS 1968).

3.1.3 Syntheseort

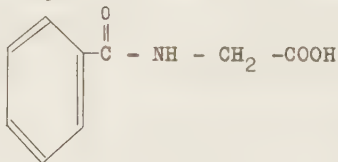
Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPULUS 1966). Wie COHEN und MC GILVERY 1946 an Rattenversuchen zeigt, wird ausschließlich in diesen beiden Organen Glykokoll und para-Aminobenzoesäure in para-Aminohippursäure verwandelt, wobei die Niere eine 2,5 - 3 mal größere Aktivität als die Leber aufwies.

Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher-Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstrukturen angenommen(STRUWE 1953,VOLLGRAFF 1967, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962,LA DOU und Mitarbeiter 1962, LANG 1960).Für diesen Syntheseort spricht,daß hier auch der biologische Prozeß der Atmungskette abläuft.Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoesäure.

Es steht fest,daß die Leber als einziges Organ die Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt,während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

3.1.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die Hippursäure($C_6H_5 - CO - NH - CH_2 - COOH$)



weist folgende Eigenschaften auf:

Chemische:	Molekulargewicht:	179,17
Physikalische:	Schmelzpunkt:	187,5°C
	Dichte:	1,371 bei 20°C
		bezogen auf Wasser
		von +4°C
	Brechungsindex:	$n_D = 1,535$ (1,592,
		1,760)

Löslichkeit:

leichtlöslich: in heißem Wasser
löslich: in heißem Alkohol
wenig löslich: in kaltem Wasser
und kaltem Alkohol
unlöslich: in Benzol, Petrol-
äther, Schwefelkohlen-
stoff

in 100ml Chloroform lösen sich 0,11g Hippursäure

in 100ml Äther lösen sich 0,25g Hippursäure

in 100ml Wasser lösen sich 0,35g Hippursäure

(Wassertemperatur 20°C)

(RÖMPP 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und

LEHNARTZ 1966, HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE

1969, WEISS 1970)

Salze: Ag-, Cu-, Pb-Salze in H₂O schwer lös-
lich, Fe(III)-Salz unlöslich

3.1.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze un-
physiologisch hohe Benzoesäuremengen entgiften (STRUWE
1953).

Verschiedene Autoren berichten von 90% bis 95% Hippur-
säure-entgifteter Benzoesäure (FLASCHENTRÄGER und
LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarbeiter 1962). 1970 wiesen
BRIDGES und Mitarbeiter durch Tracing mit C¹⁴ markierter

Benzoessäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoessäure in 12 Stunden zu 100% in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche nur an zwei Personen durchgeführt wurden, haben sie keine allgemeingültige Aussagekraft.

Dagegen stellten BRIDGES und Mitarbeiter im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoessäure (z.B. 50 mg/kg bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80% Hippursäure auch 20% Benzoessäure-Glucuronid sowie freie Benzoessäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach Natriumbenzoatgaben von 1g-10g per os, daß die Benzoesäure-Glucuronsäure-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4% auf 3% zu verzeichnen hatte.

G.SCHMIDT hat 1956 unter Mitarbeit von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinalaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß nach Adalinverabreichung immer vermehrt Benzoessäure im Harn zu finden ist.

Ihren Angaben zufolge kommt freie Benzoessäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von H. ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm dabei angewandt:

UV-Spektroskopie

IR-Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde ausgeführt auf Woelm-F-Flatten mit einem speziell entwickelten Laufmittel bestehend aus:

80ml Chloroform

20ml Cyclohexan

10ml Eisessig

(H.ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie, Hippursäure und Benzoesäure deutlich zu trennen. (Stark verschiedene RF-Werte)

Lediglich im alten, nicht sogleich angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoesäure nachweisen:

Sie ist vermutlich das Produkt der Hippuricase-eines Enzyms-welches Hippursäure in Benzoesäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

3.1 .6 Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche normale Hippursäureausscheidung weisen erhebliche Differenzen auf:

BÖHMER und Mitarbeiter 1933: Tagesmittelwert 0,1-1,0g

LANG und LEHNARTZ 1953: Tagesmittelwert 0,7g

FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957:	Tagesmittelwert 0,7g
VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969:	Tagesmittelwert 0,392g
CAMIEN und Mitarbeiter 1959:	Durchschnitt 3,3 μ M/ml
PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967:	Durchschnitt 0,8 g/l
SKEDA und OHTSUJI 1969:	Durchschnitt 301 mg/l ♂
	398 mg/l ♀

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

Maximalausscheidung(physiol.)= 1g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1g je Stunde angegeben(SCHACHTER 1957)

3.1.7 Exogene und endogene Faktoren,welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

Bei den exogenen Faktoren nehmen Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach,ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen,ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefern.

Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmittel vorkommt,wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen.Durch Aromatisierung und De-

hydrierung wird sie in Benzoesäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarbeiter 1955). Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarbeiter 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarbeiter 1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarbeiter nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozeß der Chinasäure beteiligt sind. Durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte erhöhte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure aufgenommen wurde.

Andere exogene Benzoesäurelieferanten sind aromatische Bestandteile aus Gemüse. Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelantine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. Ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

Verschiedene Autoren (LA DOU und Mitarbeiter 1962, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, VOLLGRAFF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Testbeginn ein mehrtägiges medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von

dieser Seite, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salicylsäurepräparaten (Hippursäure bildende Wirkung) beschränken.

Zu den endogenen Faktoren gehören beispielsweise:

Stoffwechselerkrankungen

Resorptionsstörungen

Parenchymschäden

Leber- und Nierenschäden: Sie beeinträchtigen die Glycin-
mobilisation, die Paarung von
Benzoessäure und Glycin sowie die
Synthese der Hippursäure.

Hyperthyreoidismus

Encephalomyelitis disseminata

Schizophrenie

Anämie (speziell-perniziöse Anämie)

3.2 Zweiter Teil

Eigene Untersuchungen

3.2.1 Vorbereitung der Versuche

3.2.1.1 Auswahl der Versuchsperson

Bei den eigenen Untersuchungen müssen die oben angeführten endogenen Faktoren, welche auf die Hippursäuresynthese oder Hippursäureausscheidung in irgendeiner Weise Einfluß haben, ausgeschaltet sein.

Der Proband muß folglich klinisch gesund sein. Ferner darf die Versuchsperson nicht leicht erregbar sein. Starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, so daß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen Menschen (LA DOU und Mitarbeiter 1962, GEORGI 1950).

Der Autor (Alter: 29 Jahre, Körpergewicht 90kg, Größe 183 cm) erfüllte diese Bedingungen.

3.2.1.2 Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge müssen vollzogen werden: Frischer Urin wird s o f o r t mit 20%iger Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt. (Ausschalten der Hippuricase) 25 ml jeder Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Auflösen des Extraktes mit 1ml Alkohol und Auftragen von 0,04 ml der Lösung auf eine Kieselgel-Platte.

Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch (80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan, 10ml Eisessig - nach Ziener) gestellt, wo sich die Substanzen in circa 1 1/2 Stunden auftrennen.

Unter einer UV-Lampe erkennt man nach der Entwicklung auf der Woelm-F-Platte Absorptionen, die von der in einem bestimmten Abstand vom Start gelegenen Hippursäure ($R_f=0,22$) hervorgerufen werden.

Es konnte jedoch nie ein R_f -Wert (0,79) gefunden werden, der der Benzoesäure entsprach. Die untere Nachweisgrenze für Benzoesäure liegt bei dieser Versuchstechnik bei 2 µg (ZIENER 1972).

Sodann erfolgt das Markieren der Flecken, Abkratzen und Lösen der Substanz mit 5 ml Boratpuffer. Den Boratpuffer einwirken lassen (15 min), anschließend zentrifugieren.

1. Messung: Von der klaren überstehenden Flüssigkeit wird mit einer Pipette vorsichtig 1 ml entnommen und in eine spezielle Quarzküvette gegeben. Der Inhalt dieser Küvette wird im Vergleich zu einer anderen Küvette, in der Boratpuffer ist, zur ersten Messung in einem Spektralphotometer herangezogen. Die vom Spektralphotometer aufgezeichnete Kurve hat

ihr $\lambda_{\max}$ bei 223 μ .

2.Messung: Man versetzt die in der Kuvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer, konzentrierter NaOH. Gut durchschütteln und abwarten, bis die leicht getrübbte Lösung wieder klar ist (pH=14). Bei der zweiten Messung mit NaOH erhält man einen Kurvenverlauf ohne Maximum.

3.Messung: Sie erfolgt im sauren Milieu: Zugabe von 6 Tropfen konzentrierter H_2SO_4 zu der Flüssigkeit (pH=1-2). Auch hier erhält man vom Spektralphotometer eine Kurve mit $\lambda_{\max} = 223 \mu$.

3.2.1.3 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure durchgeführt.

Vorgang: 25 ml frischer Urin, den man sofort mit 20%iger Weinsäure auf pH=2-3 ansäuerte, wurde zuvor auf freie Benzoesäure überprüft. Ebenso wie bei ZIENER trat niemals freie Benzoesäure auf. Daraufhin wurde eine bekannte Menge Benzoesäure hinzugegeben. Anschließend wurden die oben unter Versuchstechnik angeführten Arbeitsgänge bis einschließlich Entwicklung der Woelm-F-Platte durchgeführt.

Die fertig entwickelte Platte wird unter eine UV-Lampe gelegt, um die verschiedenen Absorptionen, die von der Hippursäure und von der Benzoesäure hervorgerufen wurden, markieren zu können.

Der Fleck mit dem Rf-Wert (0,79) enthielt die Benzoesäure.

Die weiteren Arbeitsgänge entsprechen wiederum denen der Versuchstechnik: Markieren und Abkratzen des Flecks, Lösen der Substanz mit Boratpuffer, Messen der gelösten Substanz mit Hilfe des Spektralphotometers.

Folgende Tabelle 1 zeigt, welche Ergebnisse bei den Wiederfindungsversuchen erzielt wurden.

Tabelle 1. Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure.

Benzoessäure- menge pro 25 ml Urin(,ug)	Benzoessäure im Fleck Soll(,ug)	Benzoessäure im Fleck Ist(,ug)	% der wieder- gefundenen Benzoessäure
2500	100	75,0	75%
2500	100	74,25	74,25%
2500	100	63,6	63,6 %
2500	100	85,2	85,2 %
2500	100	91,8	91,8 %
2000	80	65,25	81,6 %
2000	80	48,6	60,75%
2000	80	53,4	66,75%
1500	60	42,4	70,6 %
1500	60	55,0	91,6 %
1500	60	43,6	72,6 %
1500	60	31,5	52,5 %
1000	40	27,6	69,0 %
1000	40	32,0	80,0 %
1000	40	33,9	84,7 %
500	20	14,55	72,7 %

Ergebnis: Im Mittel wurden 73,7% der hinzugefügten

Benzoessäure wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV-Spektrographen die Nachweisgrenze von Benzoesäure bei einem Grenzwert von 6,7 $\mu\text{g/ml}$ liegt. Niedrigere Werte lassen keine charakteristischen Benzoesäurekurven erkennen.

Bei der Woelm-F-Platte liegt die absolute Nachweisgrenze bei 1-2/ug.

3.2.1.4 Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

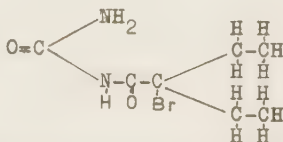
Hier möchte ich auf die Arbeit von W.SCHWARZ verweisen.

3.2.1.5 Wahl des Pharmakon

Als Medikament wurde das Schlafmittel Adalin^R gewählt, von dem angenommen wird, daß nach dessen Verabreichung immer vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden ist (G. SCHMIDT, WALZ). Auch sollte ermittelt werden, ob nach dessen Einnahme vermehrt Hippursäure ausgeschieden wird.

Summenformel: $C_7 H_{13} O_2 N_2 Br$

Strukturformel:



Systematischer Name: Bromdiaethylacetylcarbamid

Herstellung und Vertrieb: Bayer & Co. (seit 1910)

Eigenschaften: Adalin^R ist ein weißes, geruchloses, ein wenig bitter schmeckendes kristallinisches Pulver von neutraler Reaktion. Die Löslichkeit im kalten Wasser ist gering. Adalin^R löst sich beim Menschen im alkalischen Milieu des Duodenums und Dünndarmes. 10-30 g (entspricht 20-60 Tabletten) wird als tödliche Dosis angenommen.

Indikation: Schlafstörungen verschiedener Ursache

3.2.2 Durchführung der Versuche

3.2.2.1 Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge mg je Portion Urin

Hippursäuremenge mg% je Portion Urin

Hippursäuremenge mg je Tag

Der Leerversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 13 Tagen, wobei folgende Bedingungen auferlegt wurden:
Ein achttägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn.

Ernährung durch Normalkost.-In einem Speiseplan (siehe unter 3.3) wurden Datum, Uhrzeit, Menge und Art der Speisen und Getränke festgehalten.

Sofortige Aufarbeitung des Harns - in Ausnahmefällen-

Säuerung und Kühlung bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Leerversuches.

3.2.2.2 Diätversuch

In dem 15 Tage dauerndem Versuch sollte eruiert werden, in welchem Maße Diätkost die Hippursäureausscheidung bei derselben Versuchsperson beeinflußt. Die Bedingungen sind mit denen im Leerversuch identisch.

Unter Diätkost ist keine Krankenkost, wie z.B. bei Diabetes mellitus zu verstehen, sondern eine Kost, die exogene Faktoren, die eine erhöhte Hippursäureausscheidung zur Folge haben, ausschließt.

Im Speiseplan durften folglich nicht erscheinen:

Gemüse

Obst

Konzentrierte Fruchtsäfte

Alkohol

Bohnenkaffee

Tee

konservierte Lebensmittel (z.B. Fisch)

siehe Speiseplan (Diätkost)

3.2.2.3 Adalinversuch

In dem 8 Tage durchgeführten Versuch, in welchem weiterhin Diätkost vorgeschrieben war, sollte ermittelt werden, ob

1. Benzoesäure im Harn zu finden ist

2. ob und in welchem Maße Adalin^R die Hippursäureausscheidung beeinflusst.

Ablauf:

Am 17. August 1971 wurden um 8.10 h zwei Tabletten Adalin^R = 1g Reinsubstanz eingenommen. Eine über mehrere Stunden zu erwartende leichte Somnolenz wurde in Kauf genommen. Während und nach Tabletteneinnahme wurde die Versuchsperson überwacht, um Fehler und Unfälle auszuschließen.

3.3 Dritter Teil

Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse.

In den drei folgenden Tabellen sind alle beim Leerversuch, beim Versuch mit Diätkost und beim Versuch mit Adalin^R gemessenen und errechneten Werte zusammengestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse des Leerversuches.

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratpuffer- kurve (x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der		Tagesmenge Hippursäure (mg)
					Urinprobe (mg%)	gesamt (mg)	
20 I	74,5	30	15,1	205	45,3	92,9	
20 II	48,0	105	9,7	205	101,9	208,9	669,3
20 III	69,0	105	14,0	250	147,0	367,5	
21 I	93,0	55	18,9	415	104,0	431,6	
21 II	63,0	30	12,8	270	38,4	103,7	806,1
21 III	77,0	30	15,7	575	47,1	270,8	
22 I	65,5	55	13,3	330	73,2	241,6	
22 II	77,0	30	15,7	255	47,1	120,1	847,7
22 III	66,5	80	13,5	450	108,0	486,0	

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratlpufer- kurve (x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Hippursäure gesamt(mg)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
23 I	81,0	55	16,5	255	90,8	231,5	
23 II	76,0	40	15,5	155	62,0	96,1	586,4
23 III	74,0	50	15,0	345	75,0	258,8	
24 I	62,5	60	12,7	560	76,2	426,7	
24 II	66,0	60	13,4	280	80,4	225,1	715,9
24 III	90,0	35	18,3	100	64,1	64,1	
25 I	79,0	90	16,1	270	144,9	391,2	
25 II	68,0	40	13,8	395	55,2	218,0	859,6
25III	74,5	65	15,1	255	98,2	250,4	
26 I	75,5	70	15,3	245	107,1	262,4	
26 II	65,0	50	13,2	355	66,0	234,3	496,7

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratpuffer- kurve (x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Hippursäure gesamt (mg)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
27 I	54,0	30	10,9	200	32,7	65,4	
27 II	83,0	70	16,9	295	118,3	349,0	505,5
27 III	66,5	30	13,5	225	40,5	91,1	
28 I	78,5	50	16,0	315	80,0	252,0	
28 II	73,5	30	14,9	550	44,7	245,9	497,9
29 I	75,0	75	15,2	155	114,0	176,7	
29 II	71,5	125	14,4	350	180,0	630,0	806,7
30 I	76,0	45	15,5	240	69,8	167,5	
30 II	80,0	40	16,3	245	65,2	159,7	327,2
31 I	80,5	30	16,4	335	49,2	164,8	
31 II	79,5	25	16,2	455	40,5	184,3	349,1

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratlpufer- kurve(x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Hippursäure gesamt(mg) (mg)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
1 I	73,5	75	14,9	350	111,8	391,3	769,7
1 II	54,5	80	11,0	430	88,0	378,4	

Tabelle 2: Ergebnisse des Diätversuches.

2 I	87,5	40	17,8	250	71,2	178,0	
2 II	86,0	30	17,5	195	52,5	102,4	548,8
2 III	60,0	55	12,2	400	67,1	268,4	
3 I	67,5	30	13,7	355	41,1	145,9	216,8
3 II	62,0	15	12,6	375	18,9	70,9	

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratpuffer- kurve(x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
4 I	79,0	7,5	16,1	220	12,1	26,6
4 II	76,5	12,5	15,6	350	19,5	68,3
4 III	80,5	14,0	16,4	465	22,9	105,5
5 I	66,5	8,0	13,5	445	10,8	48,1
5 II	83,0	12,0	16,9	210	20,3	42,6
5 III	63,0	12,0	12,8	520	15,4	80,1
6 I	75,0	12,0	15,2	245	18,2	44,6
6 II	84,5	20,0	17,2	515	34,4	177,2
7 I	82,5	14,0	16,8	455	23,5	106,9
7 II	78,5	12,0	16,0	375	19,2	72,0

Numer der Urinprobe	Extinktion der Boratpuffer- kurve(x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Hippursäure gesamt(mg)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
8 I	82,5	14,0	16,8	350	23,5	82,3	237,7
8 II	84,5	14,0	17,2	645	24,1	155,4	
9 I	81,0	14,4	16,5	400	23,8	95,2	
9 II	77,5	8,0	15,8	500	12,6	63,0	158,2
10 I	85,5	16,0	17,4	285	27,8	79,2	
10 II	88,5	8,4	18,0	365	15,1	55,1	192,3
10 III	80,0	7,5	16,3	475	12,2	58,0	
11 I	90,0	18,0	18,3	325	32,9	106,9	185,3
11 II	87,0	12,0	17,7	370	21,2	78,4	
12 I	85,5	20,0	17,4	300	34,8	104,4	182,4
12 II	77,0	12,0	15,7	415	18,8	78,0	

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratpufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der		Tagesmenge Hippursäure (mg)
					Urinprobe (mg%)	gesamt (mg)	
13 I	87,5	18,0	17,8	390	32,0	124,8	238,2
13 II	86,0	18,0	17,5	360	31,5	113,4	
14 I	88,0	19,5	17,9	320	34,9	111,7	151,8
14 II	76,0	6,9	15,5	375	10,7	40,1	
15 I	86,5	21,0	17,6	305	37,0	112,9	216,4
15 II	83,5	13,5	17,0	450	23,0	103,5	
16 I	89,0	10,5	18,1	385	19,0	73,2	156,0
16 II	80,5	10,5	16,1	490	16,9	82,8	

Tabelle 3: Ergebnisse des Adalinversuches.

Numer der Urinprobe	Extinktion der Boratpuffer- kurve(x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Hippursäure gesamt(mg)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
17 I	89,0	18,0	18,1	355	32,6	115,7	200,6
17, II	87,0	16,0	17,7	300	28,3	84,9	
18 I	89,0	18,0	18,1	250	32,6	81,5	195,7
18 II	82,0	20,0	16,7	345	33,4	114,2	
19 I	81,0	21,2	16,5	300	35,0	105,0	215,2
19 II	82,0	20,0	16,7	330	33,4	110,2	
20 I	81,0	22,0	16,5	315	36,3	114,3	164,8
20 II	87,0	7,5	17,7	380	13,3	50,5	
21 I	84,0	18,0	17,1	415	30,8	127,7	191,7
21 II	72,5	9,0	14,7	485	13,2	64,0	

Nummer der Urinprobe	Extinktion der Boratpuffer- kurve (x100)	Verdünnungs- faktor	Hippursäure ($\mu\text{g/ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure der		Tagesmenge Hippursäure (mg)
					Urinprobe (mg%)	gesamt(mg)	
22 I	71,5	15,0	14,5	350	21,8	76,3	179,4
22 II	85,0	12,0	17,3	545	20,8	103,1	
23 I	85,0	12,0	17,3	550	20,8	114,4	200,8
23 II	65,5	12,0	13,3	540	16,0	86,4	
24 I	91,0	12,0	18,5	400	22,2	88,8	184,5
24 II	90,0	16,0	18,3	320	29,3	95,7	

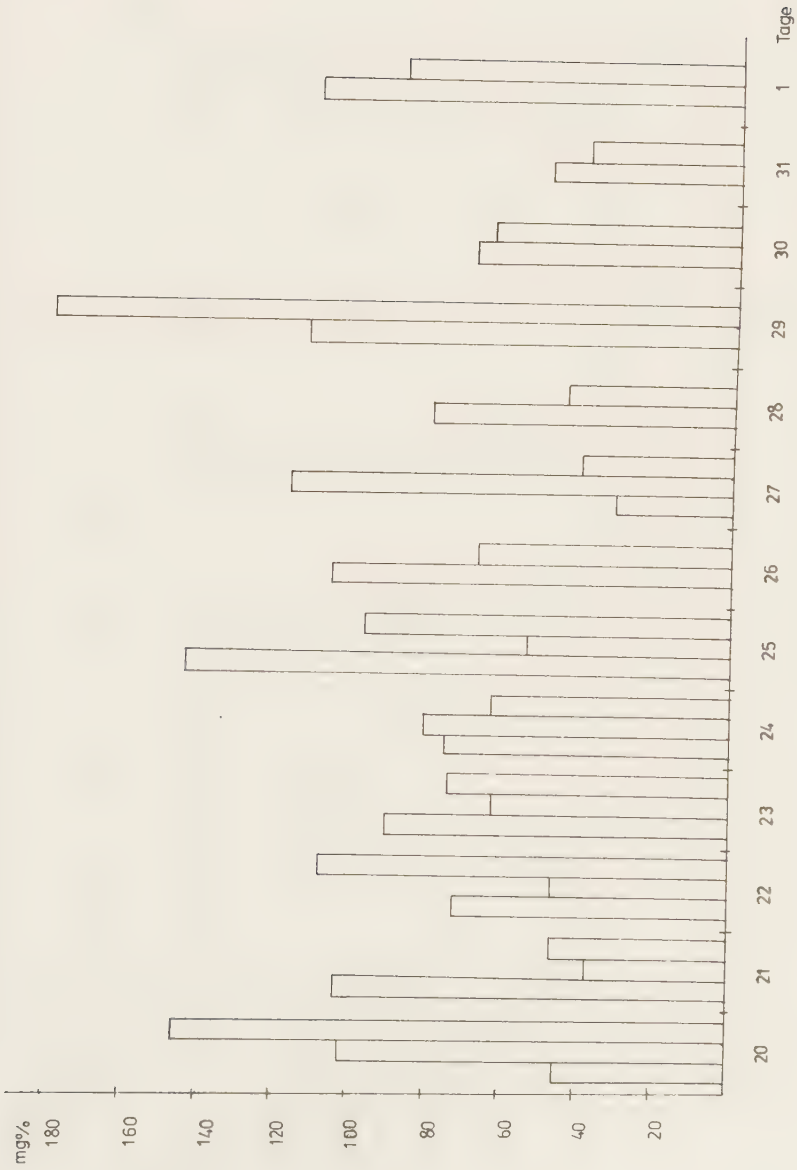


ABB. 1. Ergebnisse des Leerversuches: Hippursäuremenge (mg %) je Portion Urin

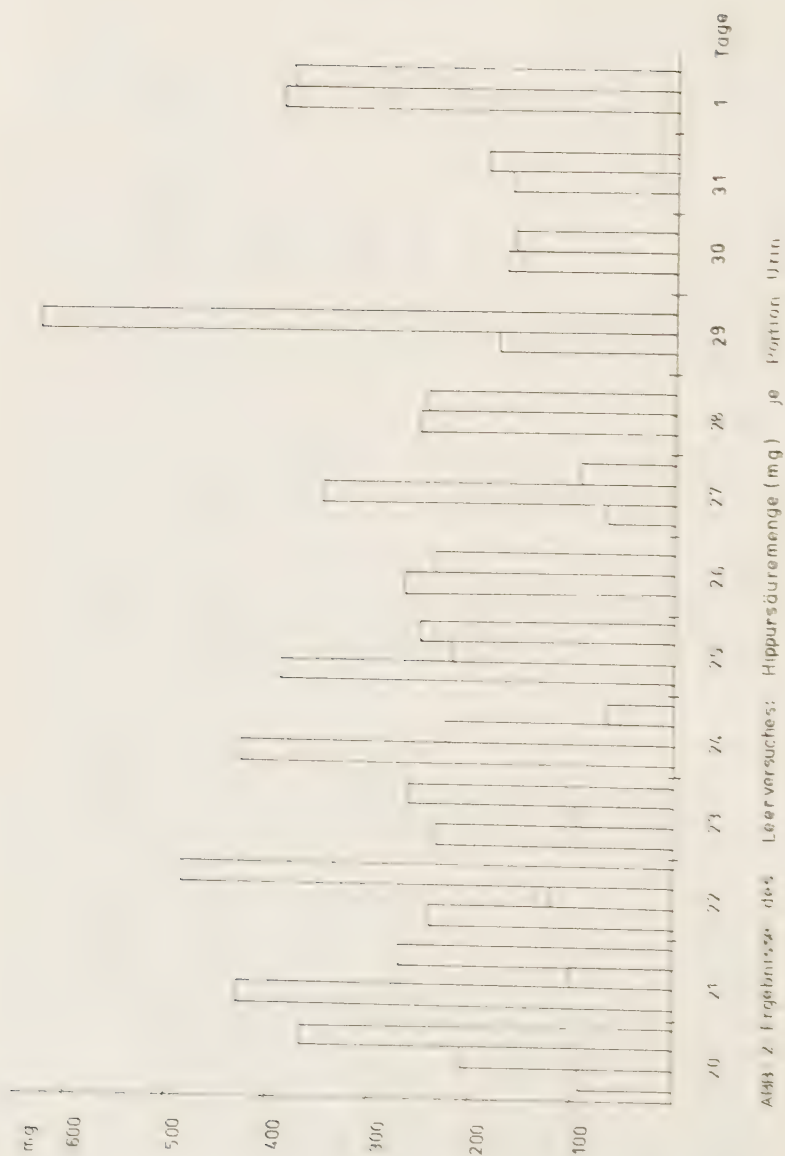
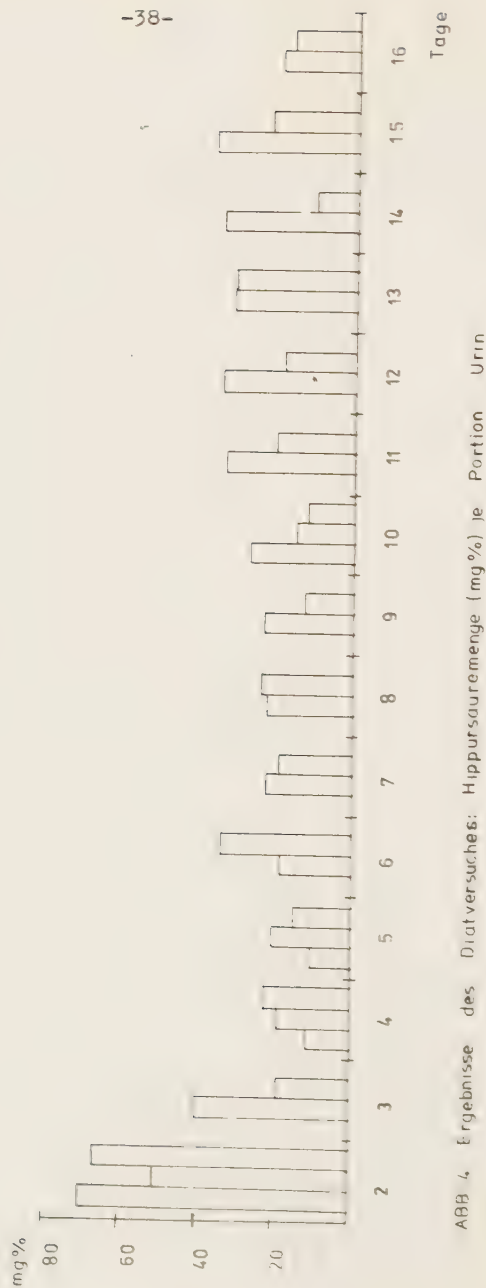


Abb. 2 Ergebnisse des Leerversuches: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin



ABB: 3. Ergebnisse des Leerversuches: Hippursäuremenge (mg)/Tag



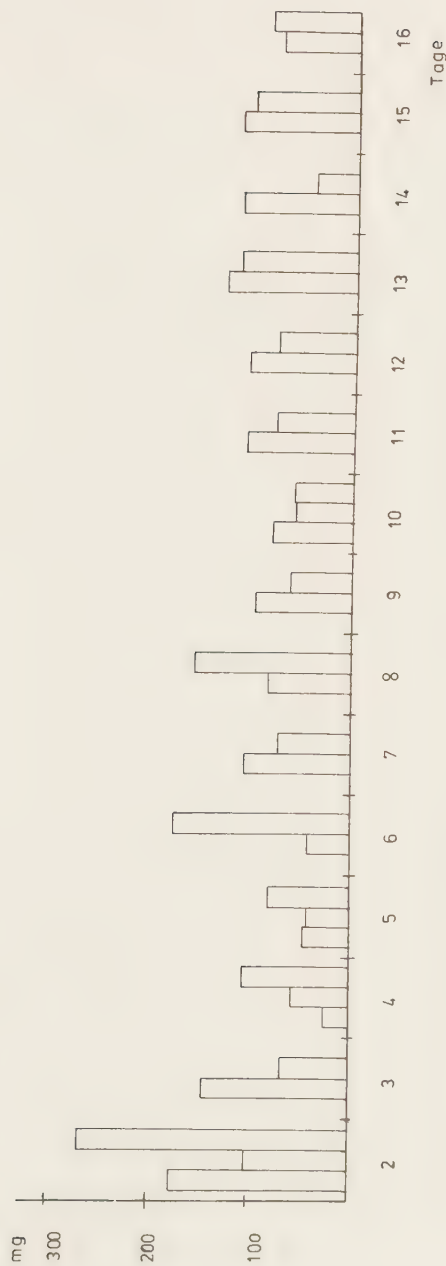


ABB: 5. Ergebnisse des Diätversuches: Hippursäuremenge(mg) je Portion Urin

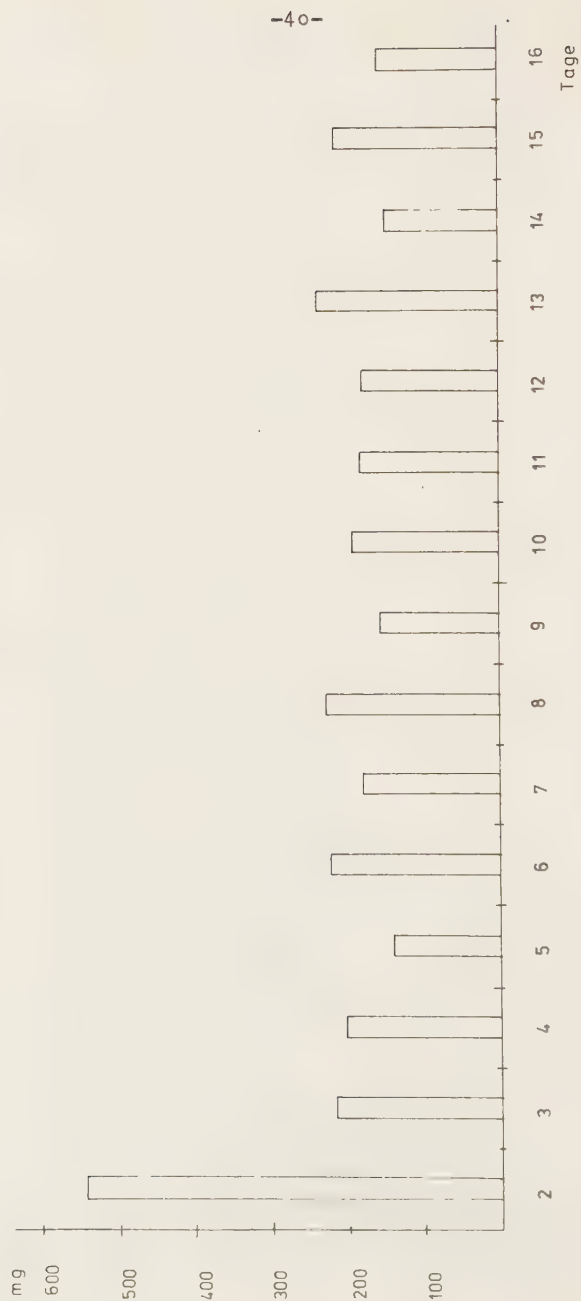


ABB: 6. Ergebnisse des Diätversuches: Hippursäuremenge (mg)/Tag

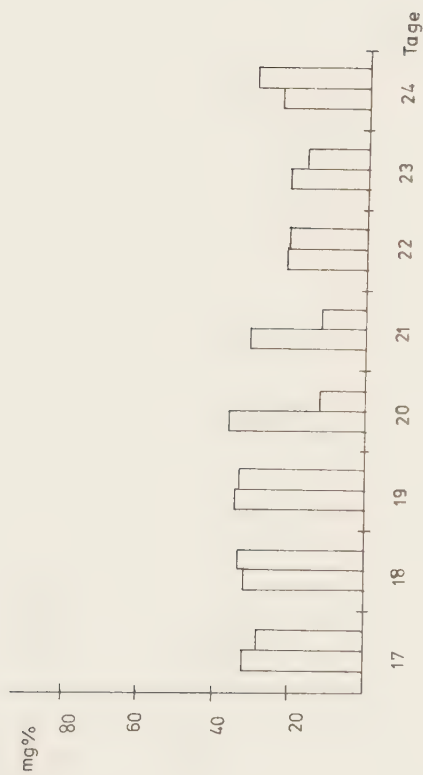


ABB: 7. Ergebnisse des Adalinversuches: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

222

1

223

2

37 18 24 23 22 21 20

4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200

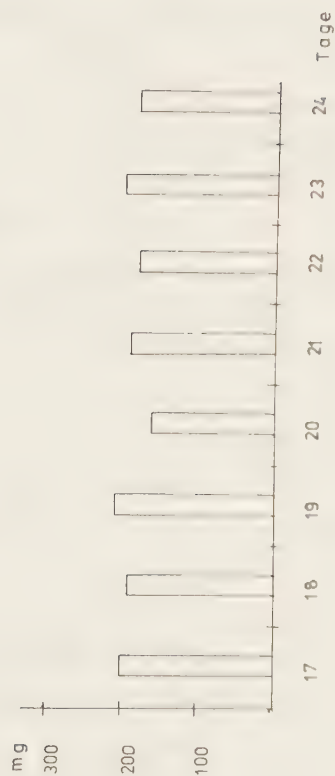


ABB 9 Ergebnisse des Addisonversuches: Hippursäuremenge mg/Tag

3.3 Speiseplan in der Zeit vom 20.Juli 1971 bis 24.

August 1971

Normalkost

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
20.7.	1 Tasse Kaffee, 1 Marmeladebrot.	Kotelett, Kartoffel, Salat, 1/2 l Bier.	1/2 l Bier, 2 Scheiben Brot, Wurst, Käse.
21.7.	1 Tasse Kaffee, 1 Wurstbrot.	1/4 Huhn, Salat, 1/4 l Saft.	1/2 l Bier, 3 Spiegeleier, Tomaten, Semmel.
22.7.	1 Tasse Kaffee, 1 Wurstbrot.	Reisfleisch, Salat, 1/2 l Saft.	Gulasch, Reis, 1/2 l Bier.
23.7.	2 Tassen Kaffee, 1 Schinkenbrot.	Gulasch, Reis, 2 Pfirsiche.	2 Wurstbrote, 1/2 l Bier.
24.7.	1 Tasse Kaffee, 1 Marmeladebrot.	1/4 Huhn, Pommes Frites, Salat.	Spanferkel, Kartoffelsalat, 1 l Bier.

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
25.7.	2 Tassen Kaffee, 1 Schinkenbrot.	2 Stück Kuchen, 1/4 l Saft.	1 Sülze, Gurkensalat, 1/2 l Bier.
26.7.	1 Tasse Kaffee, 1 Wurstbrot, 1/4 l Saft.	Schinkennudeln, Salat.	4 Wurstbrote, Joghurt, 1/2 l Bier.
27.7.	2 Tassen Kaffee, 2 Stück Kuchen.	Schnitzel, Kartoffelsalat.	2 Wurstbrote, Salat, 1/2 l Bier.
28.7.	2 Tassen Kaffee, 1 Schinkenbrot.		2 Wurstbrote, Joghurt, 1/2 l Bier.
29.7.	2 Tassen Kaffee, 1 Wurstbrot, 1/4 l Saft.	1/2 Huhn, Pommes Frites, Salat.	2 Bratwürste, Kartoffel, 1/2 l Bier.
30.7.	1 Tasse Tee, 2 Stück Kuchen.	Schinkennudeln, 1/4 l Saft.	2 Wurstbrote, 1/2 l Bier.

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
31.7.	1 Glas Milch, 2 Stück Kuchen.	Leber, Kartoffelpüree.	2 Schinkenbrote, Salat, 1/2 l Wein, Käse.
1.8.	2 Tassen Kaffee.	Gulasch, Reis, 1/2 l Bier.	2 Käsebrote, 1/4 l Milch.
<u>Diätkost</u>			
2.8.	1 Glas Milch, 2 Hörnchen.	3 Eier, 1 Butterbrot, 1/2 l Milch.	1 Wurstbrot, 1/4 l Butter- milch.
3.8.	wie oben	Leber, Pommes Frites, 1/2 l Milch.	3 Wurstbrote, 1/4 l Sprudel.
4.8.	wie oben	Schnitzel, Kartoffelsalat.	1/4 Huhn, 1/2 l Butter- milch.
5.8.	wie oben	4 Bratwürste, 2 Semmel.	1/4 Huhn, 1/2 l Milch.

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
6.8.	1 Glas Milch, 2 Hörnchen.		1 Steak, Toastbrot, 1/2 l Milch.
7.8.	wie oben	Schweinefleisch, Knödel, 1/2 l Sprudel.	2 Wurstbrot, 1/2 l Butter- milch.
8.8.	wie oben	1/2 Huhn, Pommes Frites.	3 Butterbrote, 2 Eier, Quark.
9.8.	wie oben	2 Brötchen mit Wurst, 1/4 l Milch.	Leberknödel- suppe, 1/4 l Buttermilch.
10.8.	wie oben	Schnitzel, Kartoffel, 1/2 l Sprudel.	5 Kartoffel- puffer, 1/2 l Buttermilch.
11.8.	wie oben	Gulasch, Semmel, 1/4 l Milch.	2 Wurstbrote, 1/2 l Sprudel.

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
12.8.	1 Glas Milch, 2 Hörnchen.		2 Käsebrote, Joghurt, 1/2 l Buttermilch.
13.8.	wie oben	Pfannkuchen, 1/2 l Milch.	2 Schinkenbrote, 1/2 l Sprudel.
14.8.	wie oben	Leber, Kartoffelpüree, 1/4 l Milch.	2 Käsebrote, 1/2 l Milch.
15.8.	wie oben	Hackbraten, Kartoffel.	Schinkennudeln, 1/2 l Milch.
16.8.	wie oben	Schinkennudeln, 1/2 l Butter- milch.	2 Käsebrote, 1/4 l Milch.
17.8.	wie oben	1 Leberspieß, Reis, 1/4 l Sprudel.	2 Wurstbrote, 1/2 l Butter- milch.

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
18.8.	1 Glas Milch, 2 Hörnchen.	3 Paar Würstel, 2 Scheiben Brot.	Fleischkäse, 1/2 l Butter- milch.
19.8.	wie oben	Fisch, Kartoffelsalat, 1/4 l Sprudel.	2 Paar Würstchen, 2 Butterbrote, 1/2 l Milch.
20.8.	wie oben	1/2 Huhn, Pommes Frites, 1/4 l Sprudel.	2 Wurstbrote, 1/2 l Milch.
21.8.	wie oben		2 Schinkenbrote, Joghurt, Käse, 1/2 l Milch.
22.8.	wie oben	Gulasch, Reis, Semmel, 1/4 l Sprudel.	2 Käsebrote, 1/2 l Sprudel.
23.8.	wie oben	Pfannkuchen, Pudding, 1/2 l Milch.	3 Schinkenbrote, Käse, 1/4 l Sprudel.

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
24.8.	1 Glas Milch, 2 Hörnchen.	Fisch, Kartoffelpüree, 1/2 l Butter- milch.	Leberknödel- suppe, 2 Wurst- brote, 1/2 l Sprudel.
25.8.	1 Glas Milch, 2 Hörnchen.	Schnitzel, Kartoffel, 1/4 l Sprudel.	Kartoffelpuffer, Joghurt, 1/2 l Buttermilch.

Speiseplan (S. 44-50)

I) Speiseplan vom 20.7. - 1.8.1971 (S. 44-46)

In dieser Zeitspanne enthielt der Speiseplan Normalkost, d.h. Speisen und Getränke, die wie gewohnt verabreicht wurden.

II) Speiseplan vom 2.8. - 25.8.1971 (S. 46-50)

Während dieser Zeit durfte man keine Speisen und Getränke zu sich nehmen, die zur Erhöhung der Hippursäureausscheidung beitrugen (Diät Kost)

In diesem Fall waren es drei Arten von Speisen und Getränken, die die Hippursäureausscheidung stark beeinflussten:

- a) die Konfitüre zum Frühstück,
- b) die zwei Tassen Kaffee ebenfalls zum Frühstück und
- c) der regelmäßige 1/2 l Bier zum Abendbrot.

Alle Mahlzeiten wurden zu festgesetzten Zeiten eingenommen,

Frühstück um 7.15 h

Mittagessen um 12.30 h

Abendessen um 18.30 h

um die Hippursäureausscheidung an den einzelnen Tagen genau vergleichen zu können.

4. Diskussion

Leerversuch: Hippursäureausscheidung(mg) je Portion Urin (S.36)

Die niedrigste Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, beträgt 64,1mg und die höchste 630mg. Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei den 64,1 mg drei Portionen Urin am Tag vorlagen, während die 630 mg von einem Tag stammen, an dem nur zwei Portionen Urin gesammelt werden konnten. Diese Schwankungsbreite muß als physiologisch angesehen werden. Der Durchschnittswert beträgt 249,6 mg Hippursäure pro Portion Urin; das entspricht 799,3 mg Hippursäure in je einem Liter Harn.

Leerversuch: Hippursäureausscheidung (mg%) je Portion Urin (S.35)

Die Hippursäurekonzentration je Portion Urin schwankt zwischen 32,7 mg% und 180 mg%, und steht in keiner direkten Beziehung zu der ausgeschiedenen Gesamtmenge. Eine hohe Hippursäurekonzentration bedeutet nicht, daß die ausgeschiedene Hippursäuremenge ebenfalls groß ist.

Leerversuch: Hippursäure (mg) pro Tag (S.37)

Der Minimalwert (327,2 mg/Tag) und der Maximalwert (859,6 mg/Tag) liegen im Bereich der Norm. Der Durchschnittswert beträgt 633,5 mg pro Tag.

Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin (S.39)

Läßt man den ersten Tag (2.8.), in dem die Normalkost noch ihre Auswirkungen (erhöhte Hippursäureausscheidung) zeigt, aus, so erhält man einen Minimalwert von 26,6 mg und einen Maximalwert von 177,2 mg Hippursäure je Portion Urin. Die Schwankungsbreite ist infolge der Diätkost erwartungsge-
mäß bedeutend kleiner geworden.

Der Durchschnittswert beträgt jetzt 103,6 mg Hippursäure pro Portion Urin; das entspricht 283,8 mg Hippursäure in einem Liter Urin.

Diätversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin (S.38)

Die Hippursäurekonzentration je Portion Urin liegt jetzt bei 10,7 mg% (Minimalwert) und 41,1 mg% (Maximalwert)

Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag (S.40)

Die geringste Hippursäuremenge liegt bei 151,8 mg pro Tag, die höchste bei 238,2 mg pro Tag.

Adalinversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin (S.42)

Etwa 8 Stunden nach Einnahme von Adalin^R wurden 84,9 mg Hippursäure mit einer normalen Urinportion von 300 ml ausgeschieden. Dieser Wert (84,9 mg) liegt innerhalb der Schwankungsbreite des Adalinversuches.

Minimalwert	50,5 mg je Portion Urin
Maximalwert	127,7 mg je Portion Urin
Durchschnittswert	90,6 mg je Portion Urin

Adalinversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin (S.41)

Die Hippursäurekonzentration liegt ähnlich der vom Diätversuch bei 13,2 mg% (Minimalwert) und 36,3 mg% (Maximalwert).

Adalinversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag (S.43)

Die geringste Hippursäuremenge am Tag = 164,8 mg

Die größte Hippursäuremenge am Tag = 215,2 mg

Der Durchschnitt beträgt 191,6 mg pro Tag.

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung.

Die in den Leerversuchen gefundenen Werte sind den Literaturangaben gegenübergestellt.

Tages mittelwert	0,63 g -0,7 g (LANG und LEHNARTZ 1953)
	-0,392 g (VAN SUMERE und MITA 1969)

Hippursäure pro Liter Urin	799,3mg-301 mg (SHODA und OHTSUJI 1969)
-------------------------------	---

Eigener Wert:

Maximalausscheidung / Tag	0,859 g
Hippursäure pro Portion Urin (Durchschnitt)	0,249 g
Maximalausscheidung in 1 Portion Urin	0,630 g

Werte der Hippursäureausscheidung bei Diätkost.

Die Werte des Diätversuches sind den Werten des Leerver-
suches gegenübergestellt, um den Einfluß von Diätkost zu
verdeutlichen.

<u>Diätversuch</u>		<u>Leerversuch</u>
Tagesmittelwert	0,19 g	0,63 g
Hippursäure pro Liter Urin (Durch- schnitt)	0,28 g	0,79 g
Maximalausschei- dung/Tag	0,23 g	0,85 g
Hippursäure pro Portion Urin (Durch- schnitt)	0,10 g	0,24 g
Maximalausschei- dung in 1 Portion Urin	0,17 g	0,63 g

Bei der Gegenüberstellung kommt evident zum Ausdruck, daß
die Hippursäureausscheidung während des Diätversuches nur
noch $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ der des Leerversuches beträgt.

Einfluss von Adalin[®] auf die Hippursäureausscheidung.

Nach Einnahme von Adalin[®] (1 g Reinsubstanz) ist keine erkennbare Veränderung der Hippursäureausscheidung zu bemerken. Die Hippursäuremenge in der ersten Urinprobe nach Einnahme des Medikamentes liegt mit 84,9 mg in der Nähe des Durchschnittswertes (90,6).

Auch in den nachfolgenden Urinproben ist keine deutliche Veränderung der Hippursäureausscheidung zu erkennen.

Hierzu die Gegenüberstellung mit dem Diätversuch:

	<u>Adalinversuch</u>	<u>Diätversuch</u>
Minimalwert pro Portion Urin	50,5 mg	26,6 mg
Maximalwert pro Portion Urin	127,7 mg	177,2 mg
Durchschnittswert pro Portion Urin	90,6 mg	103,6 mg
Durchschnittswert pro Tag	191,6 mg	193,3 mg

Einfluss von Adalin[®] auf die Ausscheidung von Benzoesäure.

Nach Einnahme von Adalin[®] ist entgegen den Angaben von J. SCHMIDT (1966) und K. WALZ (1954), keine Benzoesäure

UV-Nachweisgrenze 0,5 µg/ml in frischem, angesäuertem Urin zu finden. Auch ihre Angaben, daß freie Benzoesäure in Urin stets in stark wechselnden Mengen vorkommt, konnte in einem 28tägigen Zeitraum nicht bestätigt werden.

Statistische Auswertung

Vor der Einnahme des Pharmakons wurde 14 Tage lang, bei Einhaltung einer Diät, die tägliche Hippursäureausscheidung in mg gemessen. Der Mittelwert dieser Messungen beträgt 193,36 mg/Tag, die Standardabweichung 29,32 mg.

Nach der Einnahme des Pharmakons wurden 8 Tage lang Messungen durchgeführt deren Mittelwert 191,59 mg/Tag ist. Die Standardabweichung ist 15,39 mg.

Mit Hilfe der t-Prüfung (DOERFFEL 1963: Analyseverfahren und -ergebnissen, S.42) wurden die beiden Mittelwerte verglichen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Werten ist mit 99,9%iger Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Die Differenz von 1,77 mg ist zufälliger Natur.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ausscheidung von Benzoesäure und Hippursäure im menschlichen Urin nach Einnahme von Adalin^R zu untersuchen.

Vor der Einnahme des Medikamentes (Adalin^R) wurden zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson bestimmt. Der Tagesmittelwert lag bei 633,5 mg.

Ferner wurde eruiert, inwieweit Diätkost einen Einfluß auf die Hippursäureausscheidung hat. Der Tagesmittelwert sank von 633,5 mg auf 193,3 mg.

Nach diesen Vorversuchen kam man zur eigentlichen Problemstellung der Arbeit, inwiefern 1g Adalin^R die Hippursäureausscheidung verändert. Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurde weiterhin Diätkost verabreicht. Während des 8tägigen Versuches, konnte keine Veränderung der Hippursäureausscheidung festgestellt werden. Der Tageswert nach Adalinaufnahme betrug 200,6 mg. (Tagesmittelwert Diätkost 193,3 mg).

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, festzustellen, ob freie Benzoesäure im frischen Urin enthalten ist. In den Vorversuchen wurden 67 Urinproben ausgewertet, in denen keine Benzoesäure nachweisbar war. Auch nach Aufnahme von Adalin^R konnte trotz empfindlicher Untersuchungsmethoden keine Benzoesäure gefunden werden.

6. Literaturverzeichnis

ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS
Species differences in the aromatization of quinic
acid in vivo and the role of gut bacteria.
Biochem.J. 116, 437-443 (1970)

ALMQUIST, H.J.
Principles of amino acid balance.
Arch.Biochem. 46, 250-251 (1953)

ANONYMUS, A.
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage, Pharma, Basel 1968

BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER
Zur Frage der Entstehung der Benzoessäure im Tierkörper.
Helv.Chim.Acta XXXVIII, 1438 (1955)

BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS
Cranberry juice and the antibacterial action of
hippuric acid.
J. Lab. Clin.Med. 54, 881-888 (1959)

BÖHMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS

Handbuch der Lebensmittelchemie.

I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"

Springer, Berlin 1933

BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS

The fate of benzoic acid in various species.

Biochem.J. 118, 47-51 (1970)

BURGDORF, W.

Untersuchungen über die Größe der Diäthoxalsäureausscheidung im Harn und über die Veränderungen der Diäthoxalsäure und des Adalins bei experimenteller Harnfäulnis.

Inaugural-Dissertation der Universität Erlangen (1958)

CAMIEN, M.N., A. V. FOWLER, M.S. DUNN

Determination of apparent hippuric acid and free glycine in urine by microbiological assay.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 102, 104-107 (1959)

COTRAN, R., M.J. KENDRICK, E.H. KASS

Role of intestinal bacteria in aromatization of quinic acid in man and guinea pig.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 104, 424-426 (1960)

DOERFFEL, K.

Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen.

S.42/ 1963

DEISEL, K.

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Brom-
diaethylacetylcarbamid im Harn.

Erlangen, Med.F.Diss. (1955)

DERACHE, R., J. GOURDON

Métabolisme d'un conservateur alimentaire:

l'acide parahydroxybenzöique et ses esters.

Food.Cosmet.Toxic. 1, 189-195 (1963)

DESPOPOULOS, A.

Congruence of excretory function in liver and
kidney: hippurates.

Amer.J.Physiol. 210, 760-764 (1966)

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Ein Lehrbuch und Handbuch
für Ärzte, Biologen und Chemiker". Bd. I

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1951

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954 a

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1b.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954 b

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.
Springer;Berlin,Göttingen,Heidelberg 1956

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.
Springer;Berlin,Göttingen,Heidelberg 1957

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d.
Springer;Berlin,Heidelberg,New York 1966

GARFINKEL, D., A. LAJTHA

A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.
J. Biol.Chem. 238, 2429-2434 (1963)

GEORGI, F.

Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 185, 603-618 (1950)

HALLMANN, L.

Klinische Chemie und Mikroskopie.
10. Auflage,
Thieme,Stuttgart 1966

IKEDA, M., H. OHTSUJI

Hippuric acid, phenol and trichloroacetic acid levels in urine of Japanese subjects with no known exposure to organic solvents.

Brit.J.Industr.Med. 26, 162-164 (1969)

JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,

A. NEGRETE

A re-examination of hippuric acid-anxiety relationship.

Psychosom.Med. 24, 569-578 (1962)

LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY, I.F. EDMISTER

Correlates of manifest anxiety.

J. Psychosom.Res. 6, 41-47 (1962)

LANG, K.

Verträglichkeit der Benzoesäure.

Ztschr.Lebensmittelunters.Forsch. 112, 394-403 (1960)

LANG, K., E. LEHNARTZ

Hoppe-Seyler/Thierfelder's Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse.

V."Untersuchungen der Organe, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen".

10. Auflage

Springer; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953

LOWE, G., A. WILLIAMS

Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.

Biochem. J. 96, 199-204 (1965)

MØLLER, K.O.

Pharmakologie.

4. Auflage

Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961

PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN

Urinary hippuric acid excretion as an index of
toluene exposure.

Amer.Industr.Hyg.Ass.J. 28, 129-134 (1967)

RAUEN, H.M.

Biochemisches Taschenbuch.

Springer; Münster 1956

RÖMPP, H.

Chemie Lexikon.

6. Auflage

Franckh'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

SCHACHTER, D.

The chemical estimation of acyl glucuronides and its application to studies on the metabolism of benzoate and salicylate in man.

J.Clin.Invest. 36, 297-302 (1957)

SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE, C.A.M. HOGGEN

Absorption of drugs from the rat small intestine.

J.Pharmacol.Exp.Ther. 123, 81-88 (1958)

SCHMIDT, G.

Vorkommen und Ausscheidung von Äthyloxybuttersäure nach Adalinalaufnahme.

Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)

STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER

Über Kopplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin, Asparagin und aromatischen Carbonsäuren.

Clin.Chem.Acta 2, 285-291 (1964)

STRUWE, F.E.

Untersuchungen an Schizophrenen mit kombinierter Hippursäureprobe und mit Serumlabilitätsreaktionen.

Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1-79 (1953)

TEUCHY, H., C.F. VAN SUMERE

Quantitative thin-layer chromatographic determination
of hippuric acid in rat urine.

Clin.Chim.Acta. 25, 79-86 (1969)

VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H.PE, R. VERBEKE, J. BEKAERT

Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals.

Clin.Chim.Acta. 26, 85-88 (1969)

VOGEL, G., J. STOECKERT, U. TERVOOREN

Hemmung renal tubulärer Substanztransporte durch
Diuretion.

Naunyn Schmiedeberg Arch.Pharm.Exp.Path. 255, 245-253 (1966)

VOLLGRAFF, G.

Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiedener
Formen der multiplen Sklerose im kombinierten Hippur-
säuretest.

Psychiat.Neurol. 154, 50-60 (1967)

WALZ, K.E.

Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nachweises
von Adalin im Harn.

Erlangen Med. F. Diss. (1954)

WEBB, R.E., E. SHAN, E.L.R. STOKSTAD

Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on excretion
of hippuric acid and formiminoglutamic acid.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 121, 19-24 (1966)

WEISS, G.

Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.

J.F. Lehmann, München 1970

WILLIAMS, R.T.

Detoxication Mechanisms.

2. Auflage

Chapman & Hall LTD, London 1959

ZIENER, H.

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Hippur-
säure und Benzoesäure im menschlichen Harn.

Erlangen Med. F. Diss. (1972)

Meinen besten Dank darf ich Herrn Professor Dr.med.Dr.phil. E. Weinig, Vorstand des Institutes für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen-Nürnberg, für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für die Übernahme des Coreferates aussprechen.

Ein besonderes Bedürfnis ist es mir, Frau Professor Dr.med.Dr.phil.nat. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt, für die Überlassung des Themas und die jederzeit hilfsreiche Beratung in Fragen zu dieser Arbeit Dank zu sagen.

Lebenslauf

Am 27. Dezember 1943 wurde ich, Axel Beierlein, in Prag als zweiter Sohn des Internisten Dr. med. Max Beierlein und seiner Ehefrau Gertrude, geb. Domes, geboren.

Nach der Flucht 1945 besuchte ich in Bodenwöhr/Opf. und später in Schwandorf/Opf. fünf Jahre lang die Volksschule und anschließend in Berg/Obb. und Schwandorf die Oberrealschule. Das Abitur legte ich im Juli 1965 in Nittenau/Opf. ab.

Im Oktober 1965 wurde ich als Wehrpflichtiger zur Bundeswehr einberufen und zum Reserveoffizier ausgebildet.

Im Sommer-Semester 1967 begann ich mit dem Zahnmedizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg. Ich bestand im März 1968 das Vorphysikum, im November 1969 das Physikum und im Juni 1972 das Staatsexamen.

